

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.


**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

A6

**{8 1,3-Dihydroxy-2-substituted and 2,2-disubstituted-indanyloxy(or thio){9  
alkanoic acids**

**Patent number:** DE2448393  
**Publication date:** 1975-04-17  
**Inventor:** CRAGOE JUN EDWARD JETHRO (US);  
WOLTERSDORF JUN OTTO WILLIAM (US)  
**Applicant:** MERCK & CO INC  
**Classification:**  
**- international:** C07C59/25; C07C149/40; A61K31/19; A61K31/41;  
C07D257/04  
**- european:** C07C59/72, C07D333/16  
**Application number:** DE19742448393 19741010  
**Priority number(s):** US19730405964 19731012; US19740492943 19740731

**Also published as:**

 US4006180 (A1)  
 NL7412830 (A)  
 JP50077355 (A)  
 GB1480239 (A)  
 FR2247217 (A1)

more &gt;&gt;

Abstract not available for DE2448393

Abstract of correspondent: **US4006180**

[1,3-Dihydroxy-2-substituted and 2,2-disubstituted-indanyloxy(or thio)]alkanoic acids and their salts, esters and amides are disclosed. The products display a dual pharmaceutical utility in that they exhibit diuretic, saluretic and uricosuric activity. The acid products are prepared by treating a 1,3-dioxo-2-substituted or 2,2-disubstituted-indanyloxy(or thio)alkanoic acid with a reducing agent.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 C 59-25  
C 07 C 149-40  
A 61 K 31-19  
A 61 K 31-41  
C 07 D 257-04

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 2448393 A1

①1

# Offenlegungsschrift 24 48 393

②1

Aktenzeichen:

P 24 48 393.0

②2

Anmeldetag:

10. 10. 74

④3

Offenlegungstag:

17. 4. 75

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

12. 10. 73 USA 405964

31. 7. 74 USA 492943

⑤4

Bezeichnung:

2-Substituierte und 2,2-disubstituierte[1,3-Dihydroxyindanyloxy- (oder -thio)]-alkancarbonsäuren und Verfahren zur Herstellung derselben

⑦1

Anmelder:

Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (V.St.A.)

⑦4

Vertreter:

Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D., Dr.; Brauns, H.-A., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;  
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦2

Erfinder:

Cragoe jun., Edward Jethro, Lansdale;  
Woltersdorf jun., Otto William, Chalfont; Pa. (V.St.A.)

DR.-ING. WALTER ABITZ  
DR. DIETER F. MORF  
DR. HANS-A. BRAUNS  
Patentanwälte

München, 10 October 1974

Postanschrift / Postal Address  
8 München 86, Postfach 860109

Pienzenauerstraße 28  
Telefon 483225 und 486415  
Telegramme: Chemindus München  
Telex: (0) 523992

2448393

15 560Y

MERCK & CO., INC.  
Rahway, New Jersey 07065, V.St.A.

---

2-Substituierte und 2,2-disubstituierte  $\overline{1,3}$ -Dihydroxy-  
indanyloxy- (oder -thio) $\overline{7}$ -alkancarbonsäuren  
und Verfahren zur Herstellung derselben

---

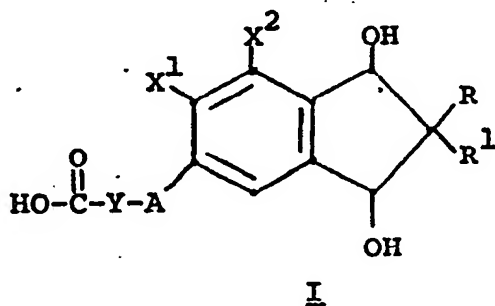
Die Erfindung betrifft eine neue Klasse von chemischen Verbindungen, die allgemein als 2-substituierte und 2,2-disubstituierte  $\overline{1,3}$ -Dihydroxyindanyloxy- (oder -thio) $\overline{7}$ -alkancarbonsäuren bezeichnet werden können, sowie die nicht-toxischen, pharmakologisch unbedenklichen Salze, Ester und Amide derselben. Die Erfindung stellt ferner eine Methode zur Herstellung dieser 2-substituierten und 2,2-disubstituierten  $\overline{1,3}$ -Dihydroxyindanyloxy- (oder -thio) $\overline{7}$ -alkancarbonsäuren zur Verfügung. Pharmakologische Untersuchungen zeigen, dass die Produkte gemäss der Erfindung wertvolle diuretische und saluretische Mittel sind, die zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, die auf der Zurückhaltung von Elektrolyt und Flüssigkeit im Körper beruhen. Die Produkte gemäss der Erfindung eignen sich auch zur Behandlung der Hypertonie. Ferner sind diese Verbindungen imstande, die Harnsäurekonzentration im Körper auf dem vor der Behandlung bestehenden Spiegel zu halten oder sogar eine Abnahme der Harnsäurekonzentration zu bewirken.

15 560Y

- 2 -

Die Produkte gemäss der Erfindung vermindern, wenn sie in therapeutischen Dosen in herkömmlichen Trägern dargereicht werden, die Menge von Natrium- und Chlorionen im Körper, setzen gefährliche Überschüsse im Flüssigkeitsspiegel auf annehmbare Höhen herab und lindern im allgemeinen Krankheitszustände, die auf Ödem zurückzuführen sind. Ausserdem beseitigen diese Verbindungen das Hauptproblem, das bei vielen der bisher erhältlichen Diuretika und Saluretika auftritt. Viele der zur Zeit erhältlichen Diuretika und Saluretika haben die Tendenz, bei der Darreichung zur Hyperurikämie zu führen, wodurch Harnsäure oder Natriumurat oder beide Verbindungen im Körper ausgefällt werden können, so dass es zu milder oder schwerer Gicht kommt. Die Verbindungen gemäss der Erfindung stellen ein wirksames Mittel zur Verfügung, um Patienten, die einer diuretischen und saluretischen Behandlung bedürfen, ohne die Gefahr des Auftretens von Gicht zu behandeln.

Die 2-substituierten und 2,2-disubstituierten  $\Delta^{1,3}$ -Dihydroxyindanyloxy- (oder -thio)-alkancarbonsäuren gemäss der Erfindung haben die allgemeine Formel



in der A Sauerstoff oder Schwefel, R niederes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, n-Pentyl und dergleichen, Cycloalkyl, z.B. Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kernkohlenstoffatomen, wie Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen, Aryl, wie Phenyl, oder substituiertes Aryl, wobei der Substituent eine niedere Alkylgruppe oder Halogen sein kann, Thienyl, substituiertes Thienyl, wobei der Substituent niederes Alkyl oder Halogen sein kann, R<sup>1</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlen-

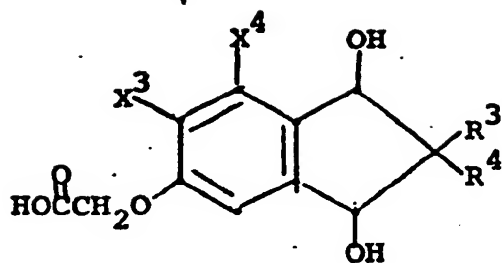
15 560Y

-3-

stoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, n-Pentyl und dergleichen, niederes Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Allyl, 1-, 2- oder 3-Butenyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Pentenyl und dergleichen, niederes Alkinyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Propargyl, 1-, 2- oder 3-Butinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Pentinyl und dergleichen, Phenyl-nied.alkyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, wie Benzyl, Phenethyl, Phenylpropyl und dergleichen, Phenyl-nied.alkenyl, wobei die niedere Alkenylgruppe 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, wie Cinnamyl und dergleichen; Aryl oder substituiertes Aryl, wie nied. Alkylaryl oder Halogenaryl, Thienyl oder substituiertes Thienyl, wie nied. Alkylthienyl oder Halogenthienyl, bedeuten oder R und R<sup>1</sup> mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zu einem Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kernkohlenstoffatomen zusammengeslossen sein können, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und dergleichen, X<sup>1</sup> Wasserstoff, Methyl oder Halogen, wie Chlor, Brom, Fluor und dergleichen, und X<sup>2</sup> Methyl oder Halogen, wie Chlor, Brom, Fluor und dergleichen bedeuten oder X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> zu einer zweiwertigen Kohlenwasserstoffkette mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen zusammengeschlossen sein können, z.B. Trimethylen, Tetramethylen, 1,3-Butadienyl und dergleichen, während Y einen Alkylen- oder Halogenalkylenrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die 1 bis 3 lineare Kohlenstoffatome zwischen der Oxy- (oder Thio)-gruppe und der Carboxylgruppe enthalten, z.B. Methylen, Äthyliden, Propyliden, Isopropyliden, Äthylen, Trimethylen, Fluormethylen und dergleichen. Die Erfindung umfasst auch die nicht-toxischen, pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Ester und Amide dieser Verbindungen.

Die bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung sind 2-substituierte und 2,2-disubstituierte (1,3-Dihydroxyindanyloxy)-alkancarbonsäuren der allgemeinen Formel

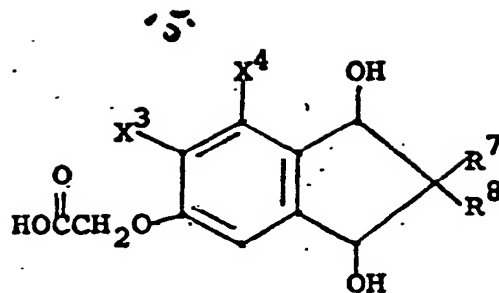


Ia

in der  $R^3$  niederes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl oder Isopropyl, oder Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kernkohlenstoffatomen, wie Cyclopentyl oder Cyclohexyl, und  $R^4$  Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl oder Isopropyl, Aryl, wie Phenyl, oder substituiertes Phenyl, wie nied. Alkylphenyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl oder Isopropyl, z.B. Toluyll, Halogenphenyl, wie Chlorphenyl, Thienyl, nied. Alkylthienyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl oder Isopropyl, oder Halogenthienyl bedeuten oder  $R^3$  und  $R^4$  mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zu einem Cyclohexylrest und dergleichen zusammengeschlossen sein können, während  $X^3$  und  $X^4$  gleich oder verschieden sein können und Methyl oder Chlor bedeuten. Diese Ausführungsform der Erfindung umfasst auch die nicht-toxischen, pharmakologisch unbedenklichen Salze, Ester und Amide dieser Verbindungen. Die obige Klasse von Verbindungen zeigt eine besonders gute diuretische und saluretische Aktivität und hält entweder die Harnsäurekonzentration im Körper auf der vor der Behandlung bestehenden Höhe oder führt sogar eine Abnahme in der Harnsäurekonzentration herbei.

Eine noch stärker bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind 2-substituierte und 2,2-disubstituierte (1,3-Dihydroxyindanyloxy)-alkancarbonsäuren der allgemeinen Formel

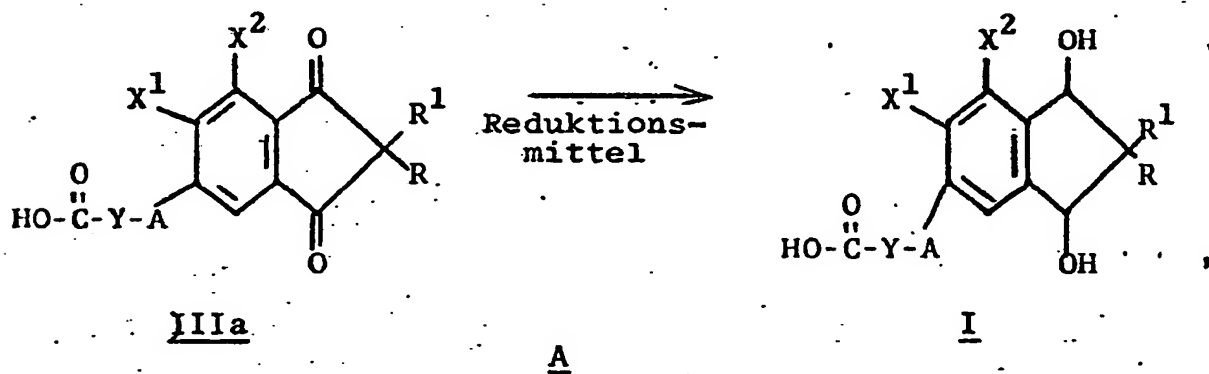
15 560Y

Ig

in der  $R^7$  niederes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl oder Isopropyl,  $R^8$  Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl oder Isopropyl, Phenyl, p-Chlorphenyl oder Thienyl bedeuten und  $X^3$  und  $X^4$  gleich oder verschieden sein können und Methyl oder Chlor bedeuten, sowie die nicht-toxischen, pharmazeutisch unbedenklichen Salze und Ester dieser Verbindungen.

Diese besonders bevorzugte Klasse von Verbindungen weist ebenfalls besonders gute diuretische und saluretische Aktivität auf und hält entweder den Harnsäurespiegel im Körper auf der vor der Behandlung bestehenden Höhe oder verursacht sogar eine Abnahme der Harnsäurekonzentration.

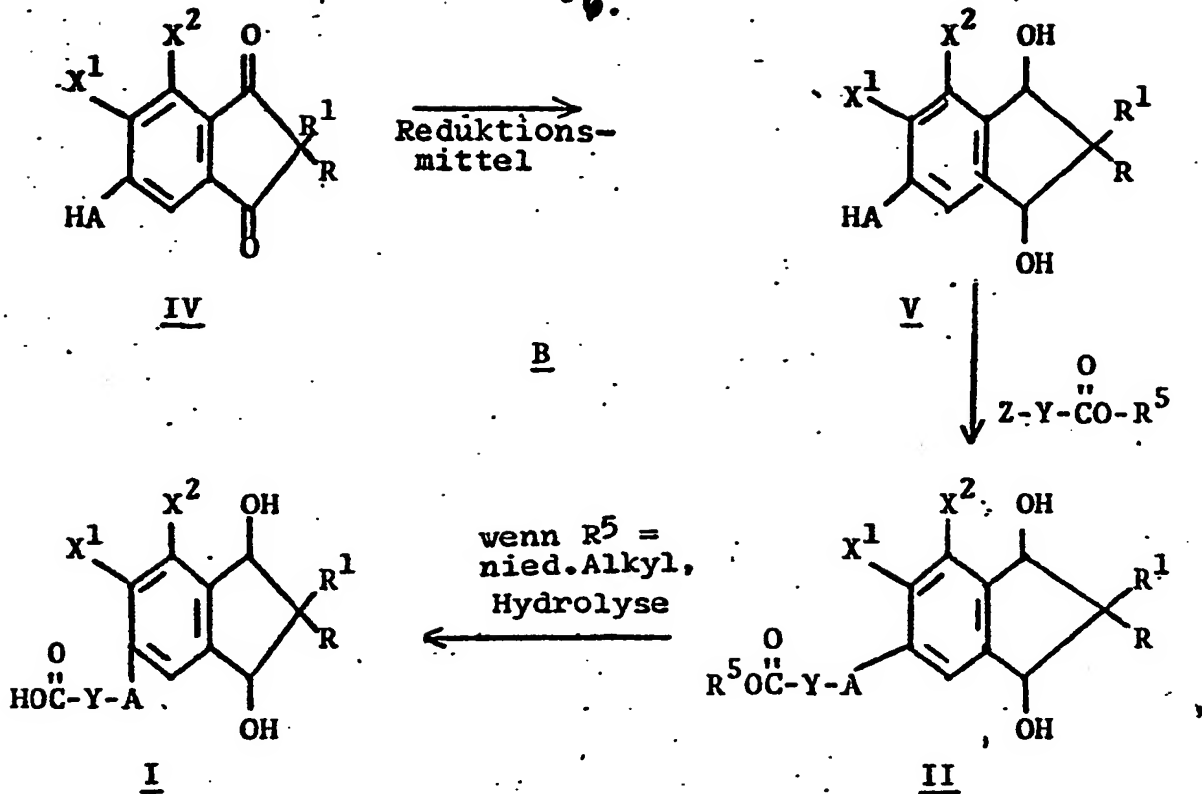
Die 2-substituierten und 2,2-disubstituierten  $\Delta^{1,3}$ -Dihydroxyindanyloxy- (oder -thio)-alkancarbonsäuren können nach den folgenden Reaktionsgleichungen hergestellt werden:



worin  $R$ ,  $R^1$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $A$  und  $Y$  die obigen Bedeutungen haben.

15 560Y

-6-



worin R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, A und Y die obigen Bedeutungen haben, während R<sup>5</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl und Z Halogen bedeuten.

Bei der dem Schema A entsprechenden Reaktionsfolge wird eine 2-substituierte [1,3-Dioxoindanyloxy- (oder -thio)]-alkan-carbonsäure mit einem Reduktionsmittel, im allgemeinen einem Alkalireduktionsmittel, wie Kaliumborhydrid in Wasser oder Natriumborhydrid, zu der Verbindung I des Reaktionsschemas A reduziert. Im allgemeinen kann diese Reaktion im Temperaturbereich von 0 bis 50° C durchgeführt werden; vorzugsweise wird sie aber bei Raumtemperatur durchgeführt. Man arbeitet mit einem Molverhältnis von Reduktionsmittel zu Ausgangsmaterial III von 2:1. Das Produkt I kann isoliert werden, indem man das Reaktionsgemisch mit einer Mineralsäure, wie verdünnter Salzsäure, ansäuert, wobei das Produkt aus der Lösung ausfällt. Das Produkt kann dann vom Reaktionsgemisch abfiltriert werden.

15 560Y

- 7 -

Ein anderes Verfahren zur Herstellung des Diols I ist im Reaktionsschema B dargestellt. In diesem Falle wird 5-Hydroxy- (oder -Mercapto)-1,3-indandion (IV) zu dem 1,3-Diol (V) als Zwischenprodukt reduziert, welches dann mit einem niederen Alkylhalogenester oder einer Säure zu dem gewünschten Produkt (I) oder einem Ester desselben (II) umgesetzt wird. Wenn ein Ester (II) hergestellt wird, liefert die an sich bekannte Verseifung das gewünschte Endprodukt (I).

Der erste Teil des Reaktionsschemas B, nämlich die Reduktion, kann mit einem Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminiumhydrid, durchgeführt werden. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Äther oder Benzol. Die Reaktion kann bei Temperaturen im Bereich von 0 bis 50° C durchgeführt werden, wird jedoch vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt, bis sie vollständig verlaufen ist, nämlich im Verlaufe von etwa 1/2 bis 2 Stunden; im allgemeinen ist die Reaktion jedoch schon in 1/2 Stunde beendet. Das Zwischenprodukt, nämlich das 5-Hydroxy- (oder -Mercapto)-indandiol-1,3 (V), wird dann aus der organischen Phase durch Abdampfen des Reaktionslösungsmittels isoliert.

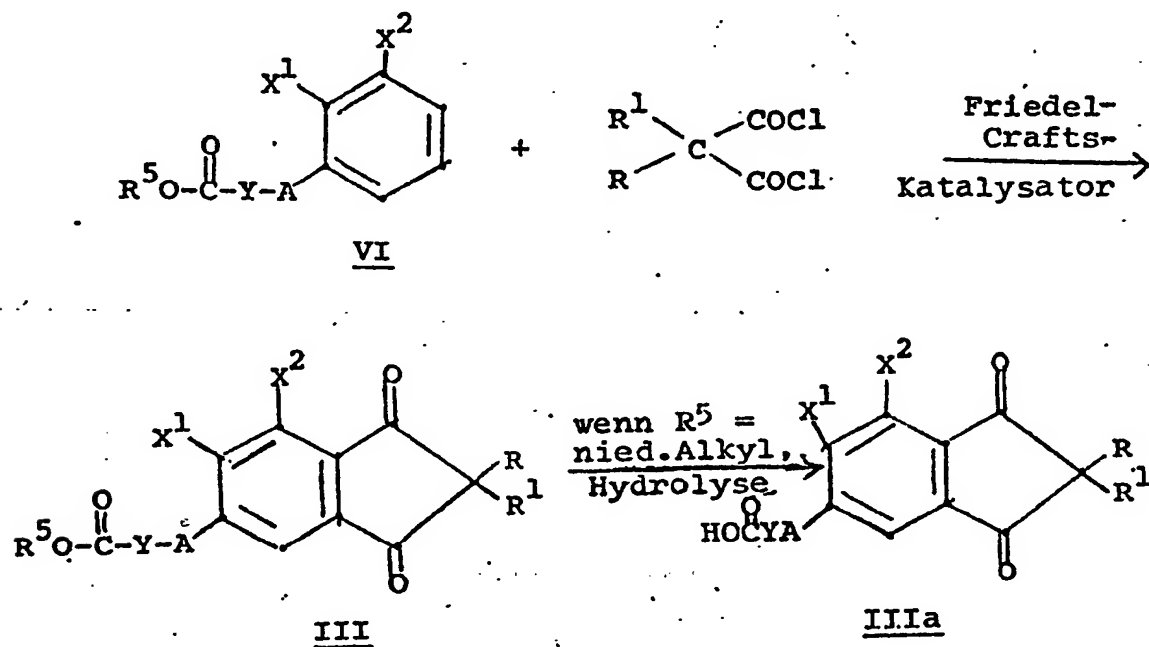
Die zweite Stufe des Reaktionsschemas B ist die Umsetzung mit dem niederen Halogenalkancarbonsäureester oder der niederen Halogenalkancarbonsäure. Im allgemeinen wird diese Reaktion in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalicarbonats, -hydroxids oder -alkoholats, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumäthylat und dergleichen, durchgeführt. Man kann jedes Lösungsmittel verwenden, das sich den Reaktionsteilnehmern gegenüber inert oder im wesentlichen inert verhält, und in dem die Reaktionsteilnehmer hinreichend löslich sind. Aceton, Äthanol und Dimethylformamid haben sich z.B. als besonders vorteilhafte Lösungsmittel erwiesen. Die Reaktion kann bei Temperaturen im Bereich von etwa 25° C bis zur Rückflusstemperatur des jeweiligen Lösungsmittels durchgeführt werden. Die Umsetzung mit der Halogenalkancarbonsäure

15 560Y

- 8 -

oder ihrem Ester ist im allgemeinen in etwa 10 bis 60 Minuten beendet. Wenn man mit einem Halogenalkancarbonsäureester arbeitet, wird der zunächst entstehende Ester nach bekannten Methoden zu der freien Säure verseift.

Die Herstellung der Ausgangsstoffe kann durch das folgende Reaktionsschema dargestellt werden:



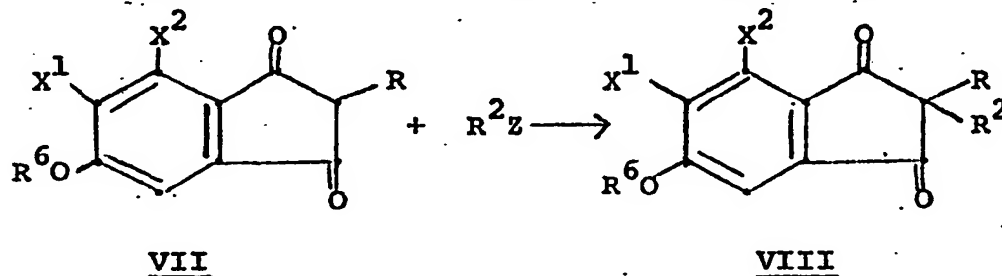
Eine andere Methode zur Herstellung eines 2,2-disubstituierten 6-nied.alkoxy-1,3-indandions (VIII) ist die Alkylierung eines 2-monosubstituierten 6-nied.alkoxy-1,3-indandions (VII) mit einem Alkylierungsmittel  $R^2Z$ , wobei  $R^2$  eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, n-Pentyl und dergleichen, eine niedere Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Allyl, 1-, 2- oder 3-Butenyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Pentenyl und dergleichen, eine niedere Alkynylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Propargyl, 1-, 2- oder 3-Butinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Pentinyl und dergleichen, Phenyl-nied.alkyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wie Benzyl, Phenethyl, Phenylpropyl und der-

15 560Y

- 9 -

gleichen, Phenyl-nied.alkenyl, worin die niedere Alkenylgruppe 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wie Cinnamyl und dergleichen bedeutet, während R, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und Z die obigen Bedeutungen haben und R<sup>6</sup> niederes Alkyl bedeutet.

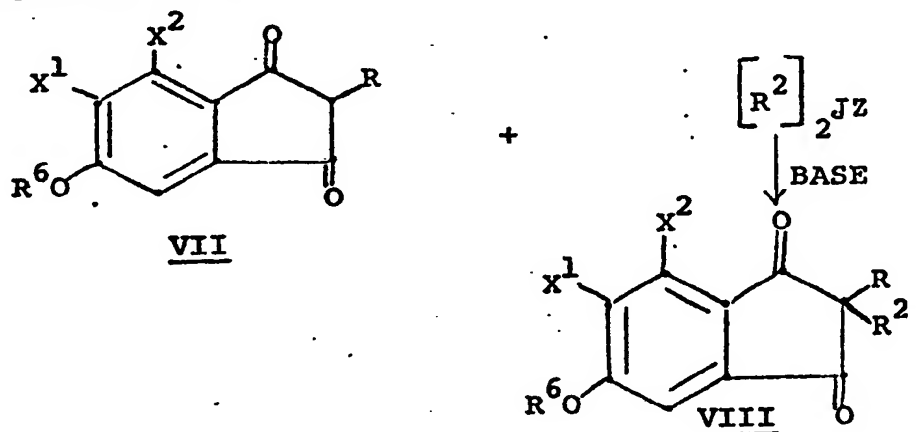
Das Verfahren wird durch die folgende Gleichung erläutert:



Im allgemeinen wird die Umsetzung in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalicarbonats, -hydroxids oder -alkoholats, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumäthylat und dergleichen, durchgeführt. Man kann mit jedem Lösungsmittel arbeiten, das sich den Reaktionsteilnehmern gegenüber inert oder im wesentlichen inert verhält, und in dem die Reaktionsteilnehmer hinreichend löslich sind. Aceton, Äthanol und Dimethylformamid haben sich als besonders geeignete Lösungsmittel erwiesen. Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen im Bereich von etwa 25° C bis zur Rückflusstemperatur des jeweiligen Lösungsmittels. Die Umsetzung mit dem Alkylierungsmittel ist im allgemeinen in etwa 10 bis 60 Minuten beendet.

Eine weitere Methode zur Herstellung eines 2,2-disubstituierten 6-nied.alkoxy-1,3-indandions (VIII) ist die Behandlung der entsprechenden 2-substituierten Verbindung VII mit einem geeigneten Arylierungsmittel, wie Diaryljodoniumhalogenid, z.B. Diphenyljodoniumchlorid oder einem disubstituierten Phenyljodoniumhalogenid, wie Ditoluyljodoniumchlorid oder Di-(p-chlorphenyl)-jodoniumchlorid. Zur Einführung der Thienylgruppe in die Stellung Nr. 2 des 2-substituierten Indandions verwendet man ein Dithienyljodoniumhalogenid.

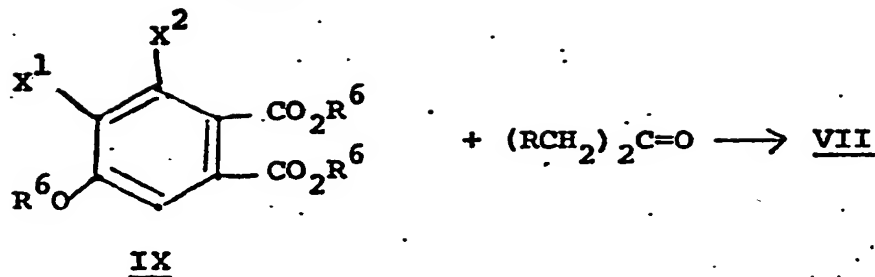
Diese Umsetzung wird durchgeführt, indem man zunächst die 2-substituierte Verbindung VII mit einer geeigneten Base, z.B. einem Alkalihydrid, wie Natriumhydrid und dergleichen, einem Alkalialkoholat, wie Natriumäthylat, Kalium-tert.butylat und dergleichen, oder einem Alkaliamid, wie Natriumamid, Lithiumamid und dergleichen, behandelt. Das so erhaltene Carbanion wird dann mit dem Arylierungsmittel umgesetzt. Die Umsetzung kann unter Verwendung aller Lösungsmittel durchgeführt werden, die sich den Reaktionsteilnehmern gegenüber inert oder im wesentlichen inert verhalten; geeignete Lösungsmittel sind z.B. 1,2-Dimethoxyäthan, tert.Butanol, Benzol, Dimethylformamid und dergleichen. Die Umsetzung kann bei Temperaturen von etwa 25 bis 150°C durchgeführt werden und wird durch die folgende Gleichung erläutert:



in der alle Substituenten die obigen Bedeutungen haben.

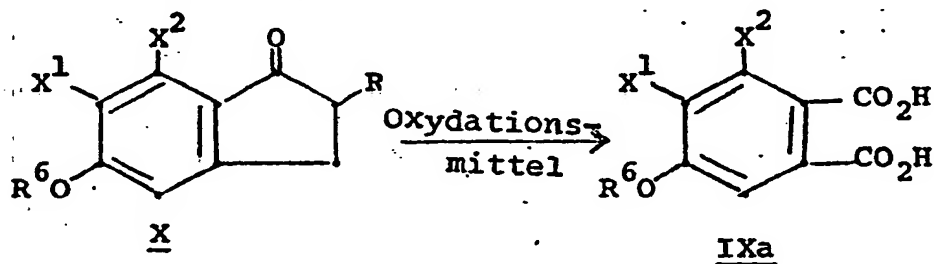
Das 2-monosubstituierte 6-nied.Alkoxy-1,3-indandion (VII) wird hergestellt, indem man einen Phthalsäureester (IX) mit einem Keton  $(RCH_2)_2C=O$  in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergleichen, in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid, Kalium-tert.butylat und dergleichen, bei Temperaturen von 50 bis 150°C, vorzugsweise aber bei der Rückflusstemperatur des jeweiligen Lösungsmittels, umsetzt. Die Reaktion wird durch die folgende Gleichung erläutert:

15 560Y



in der R, R<sup>6</sup>, X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> die obigen Bedeutungen haben.

Die Phthalsäuren (IXa), die nach bekannten Methoden zu den Phthalsäureestern (IX) verestert werden, werden durch Oxydation eines 2-substituierten 5-nied. Alkoxy-1-indanons (X) mit einem Oxydationsmittel, wie Kaliumpermanganat, Natriumbichromat oder Chromsäure und dergleichen, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser oder Aceton und dergleichen, hergestellt. Die Umsetzung erfolgt bei 25 bis 100° C, vorzugsweise aber bei der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, und wird durch die folgende Gleichung erläutert:



in der R, R<sup>6</sup>, X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> die obigen Bedeutungen haben mit der Ausnahme, dass X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> auf Halogen beschränkt sind.

Im Rahmen der Erfindung liegen auch die Ester und Amide der Produkte, die auf herkömmliche Weise hergestellt werden. So können z.B. die Esterderivate durch Umsetzung einer 2-substituierten oder 2,2-disubstituierten [1,3-Dihydroxyindanyloxy- (oder -thio)]-alkancarbonsäure (I) gemäß der Erfindung mit einem Alkylhalogenid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, hergestellt werden. Die Amidderivate können durch Umsetzung der Esterderivate (II) mit Ammoniak, einem entspre-

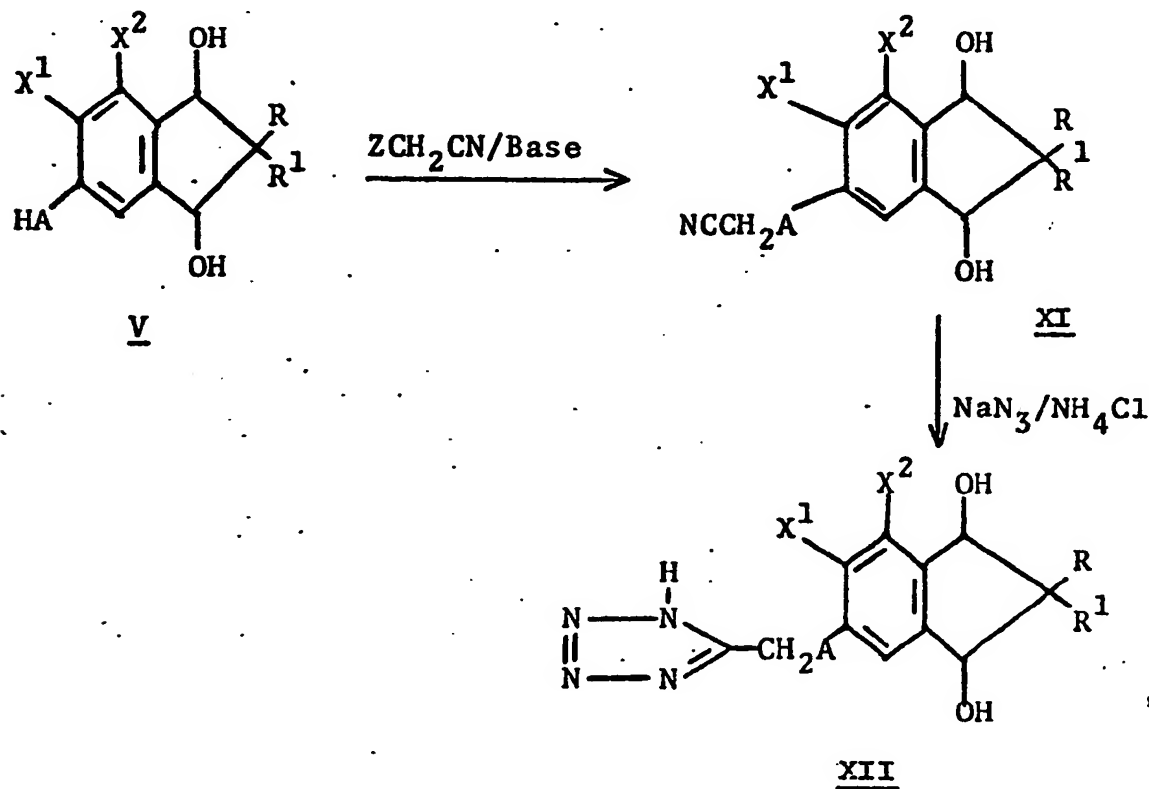


15 560Y

- 12 -

chenden niederen Monoalkylamin, niederen Dialkylamin oder Heteroamin, wie Piperidin, Morpholin und dergleichen, hergestellt werden. Diese und andere gleichwertige Methoden zur Herstellung der Ester und Amide der Produkte gemäss der Erfindung sind dem Fachmann geläufig, und insoweit diese Derivate sowohl nicht-toxisch als auch physiologisch unbedenklich für das Körpersystem sind, sind sie funktionelle Äquivalente der entsprechenden 2-substituierten und 2,2-disubstituierten [1,3-Dihydroxyindanyloxy- (oder -thio)]-alkancarbonsäuren.

Ausser den Salzen, Estern und Amiden, die funktionelle Äquivalente der Carbonsäureprodukte sind, sind auch diejenigen Verbindungen, bei denen die Carboxylgruppe durch einen 5-Tetrazolylrest ersetzt ist, funktionelle Äquivalente der Carbonsäuren. Diese Tetrazolanalogen werden nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt:



worin A, R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und Z die obigen Bedeutungen haben.

15 560Y

13.

Das 2-substituierte 6-Hydroxyindandiol-(1,3) (V) wird mit einem Halogenacetonitril, wie Chloracetonitril, Bromacetonitril oder Jodacetonitril, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat und dergleichen, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethoxyäthan und dergleichen, bei Temperaturen im Bereich von 25 bis 100° C zu dem entsprechenden Nitril (XI) umgesetzt, welches mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in Dimethylformamid bei Temperaturen im Bereich von 25 bis 100° C unter Bildung des 2-substituierten 5-(1,3-Dihydroxy-6-indanyloxymethyl)-tetrazols (XII) reagiert.

Alle 2-substituierten und 2,2-disubstituierten 1,3-Dihydroxyindanyloxy- (oder -thio)-essigsäuren gemäß der Erfindung haben chirale Zentren an den 1- und 3-ständigen Kohlenstoffatomen, und in einigen Fällen auch an dem 2-ständigen Kohlenstoffatom. Die Diastereomeren, die bei den oben beschriebenen synthetischen Verfahren entstehen, lassen sich nach bekannten Methoden, d.h. durch fraktionierte Kristallisation, Chromatographie usw., voneinander trennen. Ebenso können optische Isomere nach bekannten Methoden, nämlich durch fraktionierte Kristallisation von mit optisch aktiven Basen hergestellten Salzen oder von mit optisch aktiven Alkoholen oder Aminen hergestellten Estern bzw. Amiden, voneinander getrennt werden.

Die Erfindung umfasst sowohl die Diastereomerengemische als auch die reinen Enantiomeren einer jeden Strukturformel.

#### B e i s p i e l 1

##### (1,3-Dihydroxy-2-äthyl-4,5-dimethyl-6-indanyloxy)-essigsäure

Eine Suspension von 5,52 g (0,02 Mol) (1,3-Dioxy-2-äthyl-4,5-dimethyl-6-indanyloxy)-essigsäure in 200 ml Wasser wird unter Rühren auf 5° C gekühlt und im Verlaufe einer Stunde mit einer Lösung von 4,0 g (0,075 Mol) Kaliumborhydrid in 200 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde gerührt

15 560Y

14.

und dann mit Salzsäure angesäuert. Man erhält (1,3-Dihydroxy-2-äthyl-4,5-dimethyl-6-indanyloxy)-essigsäure.

### Beispiel 2

1',3'-Dihydroxy-4'-chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-6'-yloxy/-essigsäure

Stufe A: 4'-Chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3',6'-triol

Eine Lösung von 4,0 g (0,015 Mol) 4'-Chlor-5'-methyl-6'-hydroxyspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3'-dion in 100 ml Tetrahydrofuran wird auf 15° C gekühlt und im Verlaufe von 5 Minuten mit 10 ml einer 70-prozentigen Lösung von Natriumbis-(2-methoxyäthoxy)-aluminiumhydrid in Benzol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1/2 Stunde bei 25° C gerührt, dann auf 10° C gekühlt und langsam mit 20-prozentiger wässriger Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird zu einem Öl eingengt, das in Äther gelöst wird. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Man erhält 4'-Chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3',6'-triol.

Stufe B: 1',3'-Dihydroxy-4'-chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-6'-yloxy/-essigsäure

Ein Gemisch aus 4,0 g (0,015 Mol) 4'-Chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3',6'-triol, 3,6 g Kaliumcarbonat und 3,1 ml Bromessigsäureäthylester in 35 ml Dimethylformamid wird 1/2 Stunde unter Rühren in einer inerten Atmosphäre auf 55° C erwärmt, dann mit 50 ml Wasser und 5 ml 10n Natronlauge versetzt, 1/2 Stunde auf 95° C erhitzt und in kalte verdünnte Salzsäure gegossen. Man erhält 1',3'-Dihydroxy-4'-chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-6'-yloxy/-essigsäure.

### Beispiel 3

(1,3-Dihydroxy-2-äthyl-2-phenyl-4,5-dichlor-6-indanyloxy)-essigsäure

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2A das 4'-Chlor-5'-

15 560Y

-15-

methyl-6'-hydroxyspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3'-dion durch eine äquivalente Menge 2-Äthyl-2-phenyl-4,5-dichlor-6-hydroxyindan-1,3-dion ersetzt, erhält man 2-Äthyl-2-phenyl-4,5-dichlorindan-1,3,6-triol.

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2B das 4'-Chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3',6'-triol durch eine äquivalente Menge 2-Äthyl-2-phenyl-4,5-dichlorindan-1,3,6-triol ersetzt, erhält man (1,3-Dihydroxy-2-äthyl-2-phenyl-4,5-dichlor-6-indanyloxy)-essigsäure.

#### Beispiel 4

(1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-äthyl-4,5-dichlor-6-indanyloxy)-essigsäure

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2A das 4'-Chlor-5'-methyl-6'-hydroxyspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3'-dion durch eine äquivalente Menge 2-Methyl-2-äthyl-4,5-dichlor-6-hydroxyindan-1,3-dion ersetzt, erhält man 2-Methyl-2-äthyl-4,5-dichlorindan-1,3,6-triol.

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2B das 4'-Chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3',6'-triol durch eine äquivalente Menge 2-Methyl-2-äthyl-4,5-dichlorindan-1,3,6-triol ersetzt, erhält man (1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-äthyl-4,5-dichlor-6-indanyloxy)-essigsäure.

#### Beispiel 5

(1,3-Dihydroxy-2,5-dimethyl-2-cyclopentyl-4-chlor-6-indanyloxy)-essigsäure

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2A das 4'-Chlor-5'-methyl-6'-hydroxyspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3'-dion durch eine äquivalente Menge 2,5-Dimethyl-2-cyclopentyl-4-chlor-6-hydroxyindan-1,3-dion ersetzt, erhält man 2,5-Dimethyl-2-cyclopentyl-4-chlorindan-1,3,6-triol.

15 560Y

-16-

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2B das 4'-Chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3',6'-triol durch eine äquivalente Menge 2,5-Dimethyl-2-cyclopentyl-4-chlor-indan-1,3,6-triol ersetzt, erhält man (1,3-Dihydroxy-2,5-dimethyl-2-cyclopentyl-4-chlor-6-indanyloxy)-essigsäure.

#### Beispiel 6

(1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-phenyl-4,5-dichlor-6-indanyloxy)-essigsäure

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2A das 4'-Chlor-5'-methyl-6'-hydroxyspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3'-dion durch eine äquivalente Menge 2-Methyl-2-phenyl-4,5-dichlor-6-hydroxyindan-1,3-dion ersetzt, erhält man 2-Methyl-2-phenyl-4,5-dichlorindan-1,3,6-triol.

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2B das 4'-Chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3',6'-triol durch eine äquivalente Menge 2-Methyl-2-phenyl-4,5-dichlorindan-1,3,6-triol ersetzt, erhält man (1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-phenyl-4,5-dichlor-6-indanyloxy)-essigsäure.

#### Beispiel 7

[1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-(p-chlorphenyl)-4,5-dichlor-6-indanyloxy]-essigsäure

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2A das 4'-Chlor-5'-methyl-6'-hydroxyspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3'-dion durch eine äquivalente Menge 2-Methyl-2-(p-chlorphenyl)-4,5-dichlor-6-hydroxyindan-1,3-dion ersetzt, erhält man 2-Methyl-2-(p-chlorphenyl)-4,5-dichlorindan-1,3,6-triol.

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2B das 4'-Chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3',6'-triol durch eine äquivalente Menge 2-Methyl-2-(p-chlorphenyl)-4,5-dichlorindan-1,3,6-triol ersetzt, erhält man [1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-(p-chlorphenyl)-4,5-dichlor-6-indanyloxy]-essigsäure.

15 560Y

Beispiel 8

- 47.

1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-(2-thienyl)-4,5-dichlor-6-indanyloxy-essigsäure

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2A das 4'-Chlor-5'-methyl-6'-hydroxyspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3'-dion durch eine äquivalente Menge 2-Methyl-2-(2-thienyl)-4,5-dichlor-6-hydroxyindan-1,3-dion ersetzt, erhält man 2-Methyl-2-(2-thienyl)-4,5-dichlorindan-1,3,6-triol.

Wenn man bei dem Verfahren des Beispiels 2B das 4'-Chlor-5'-methylspiro-(cyclopentan-1,2'-indan)-1',3',6'-triol durch eine äquivalente Menge 2-Methyl-2-(2-thienyl)-4,5-dichlorindan-1,3,6-triol ersetzt, erhält man 1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-(2-thienyl)-4,5-dichlor-6-indanyloxy-essigsäure.

Die neuen Verbindungen gemäss der Erfindung sind diuretische und saluretische Mittel. Ausserdem sind die Verbindungen imstande, die Harnsäurekonzentration im Blut auf der vor der Behandlung bestehenden Höhe zu halten oder sogar eine Abnahme in der Harnsäurekonzentration herbeizuführen. Die Verbindungen gemäss der Erfindung können (sowohl Tieren als auch Menschen) in den verschiedensten therapeutischen Dosen in herkömmlichen Trägern, z.B. oral in Form von Tabletten oder durch intravenöse Injektion, dargereicht werden. Die tägliche Dosis der Produkte kann innerhalb weiter Grenzen variieren, z.B. in Form von eingekerbten Tabletten, die 5, 10, 25, 50, 100, 150, 250 und 500 mg Wirkstoff enthalten, um die Dosis je nach den Symptomen, die der zu behandelnde Patient aufweist, einstellen zu können. Diese Dosen liegen weit unter der toxischen oder tödlichen Dosis der Produkte.

Eine geeignete Einheitsdosisform der Produkte gemäss der Erfindung kann dargereicht werden, indem man 50 mg einer 2-substituierten oder 2,2-disubstituierten 1,3-Dihydroxyindanyloxy- (oder -thio)-alkancarbonsäure (I) oder ein geeignetes Salz-, Ester- oder Amidderivat derselben mit 149 mg

15 560Y

- 18 -

Lactose und 1 mg Magnesiumstearat mischt und das Gemisch in eine Gelatinekapsel Nr. 1 einfüllt. Andere Dosisformen erhält man, indem man mehr Wirkstoff und entsprechend weniger Lactose anwendet und das Gemisch in eine Gelatinekapsel Nr. 1 einfüllt. Falls erforderlich, kann man auch mehr als 200 mg Bestandteile zusammenmischen und grössere Kapseln verwenden. Im Bedarfsfalle können gepresste Tabletten, Pillen und andere gewünschte Einheitsdosisformen hergestellt werden, in die die Verbindungen gemäss der Erfindung auf herkömmliche Weise eingelagert werden, und gewünschtenfalls kann man die Verbindungen auch nach bekannten Methoden zu Elixieren oder injizierbaren Lösungen verarbeiten. Wirksame Mengen der Verbindungen werden im allgemeinen in Dosen von etwa 1 bis 50 mg je kg Körpergewicht zur Verfügung gestellt. Vorzugsweise beträgt der Bereich etwa 0,5 bis 10 mg je kg Körpergewicht. Die bevorzugte tägliche Gesamtdosis beträgt 50 bis 2000 mg.

Es liegt auch im Rahmen der Erfindung, zwei oder mehrere Verbindungen gemäss der Erfindung zu einer Einheitsdosisform zu kombinieren, oder eine oder mehrere Verbindungen gemäss der Erfindung mit anderen bekannten Diuretika und Saluretika oder mit anderen gewünschten therapeutischen Mitteln und/oder Nährmitteln zu einer Einheitsdosisform zu kombinieren.

Das folgende Beispiel erläutert die Herstellung einer repräsentativen Dosisform.

Trocken gefüllte Kapseln, die 50 mg Wirkstoff je Kapsel enthalten

	<u>Je Kapsel</u>
(1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-phenyl-4,5-dichlor-6-indanyloxy)-essigsäure	50 mg
Lactose	149 mg
Magnesiumstearat	1 mg
Kapsel (Grösse Nr. 1)	200 mg.

15 560Y

Die (1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-phenyl-4,5-dichlor-6-indanyloxy)-essigsäure wird zu einem Pulver mit Teilchengrößen unter 0,25 mm vermahlen, worauf man die Lactose und das Magnesiumstearat durch ein Siebtuch mit Maschenöffnungen von 0,25 mm auf das Pulver aufsiebt, die Bestandteile 10 Minuten vermischt und dann in eine trockene Gelatine kapsel Nr. 1 einfüllt.

Ähnliche trocken gefüllte Kapseln können hergestellt werden, indem man den Wirkstoff des obigen Beispiels durch irgendeine andere der neuen Verbindungen gemäss der Erfindung ersetzt.

Aus der obigen Beschreibung ergibt sich, dass die 2-substituierten und 2,2-disubstituierten [1,3-Dihydroxyindanyloxy- (oder -thio)]-alkancarbonsäuren (I) gemäss der Erfindung eine wertvolle Klasse von Verbindungen darstellen, die bisher noch nicht hergestellt worden sind.



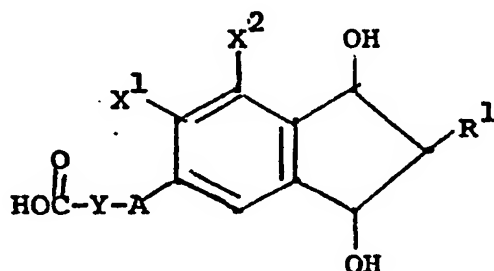
Merck &amp; Co., Inc.

-20-

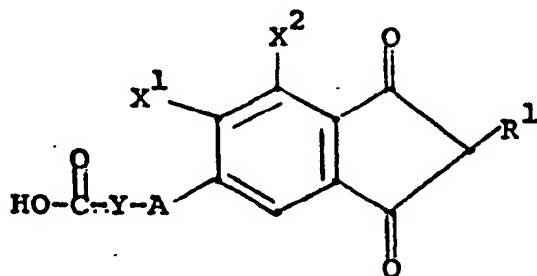
15 560Y

P a t e n t a n s p r ü c h e

## 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der A Sauerstoff oder Schwefel,  $R^1$  Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederes Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederes Alkinyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl-nied.alkyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, Phenyl-nied.alkenyl oder niederes Hydroxyalkyl, Aryl oder substituiertes Aryl, Thienyl oder substituiertes Thienyl,  $X^1$  Wasserstoff, Methyl oder Halogen und  $X^2$  Methyl oder Halogen bedeuten oder  $X^1$  und  $X^2$  zu einer zweiwertigen Kohlenwasserstoffkette mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen zusammengeschlossen sein können, während Y einen Alkylen- oder Halogenalkylenrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

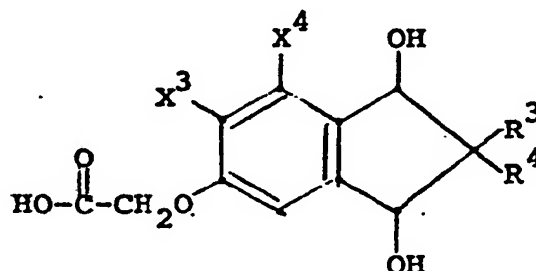


15 560Y

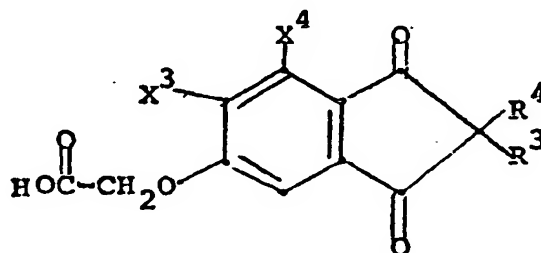
- 2.1.

in der  $R^1$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ , A und Y die obigen Bedeutungen haben, mit einem Reduktionsmittel behandelt.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der  $R^3$  niederes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kernkohlenstoffatomen,  $R^4$  Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl, nied. Alkylphenyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, Toluyll, Halogenphenyl, Chlorphenyl, Thienyl, nied. Alkylthienyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, oder Halogenthienyl bedeuten oder  $R^3$  und  $R^4$  mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zu einem Cycloalkylrest mit 5 oder 6 Kernkohlenstoffatomen zusammengeschlossen sein können, während  $X^3$  und  $X^4$  gleich oder verschieden sein können und Methyl oder Chlor bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

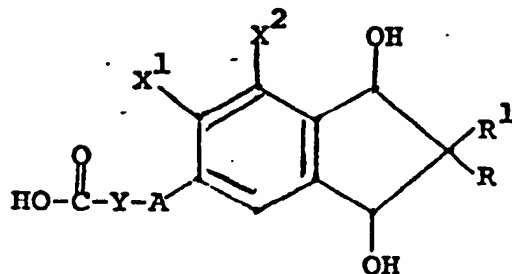


in der  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die obigen Bedeutungen haben, mit einem Reduktionsmittel behandelt.

15 560Y

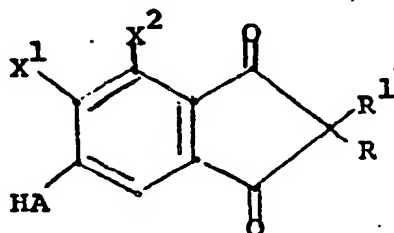
• 22

### 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



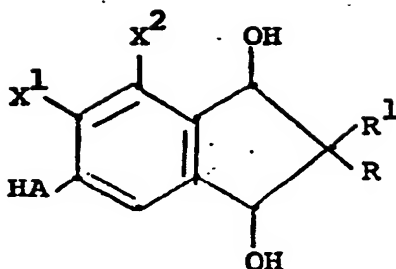
in der A Sauerstoff oder Schwefel, R niederes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl, R¹ Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederes Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederes Alkynyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl-nied.alkyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, Phenyl-nied.alkenyl, niederes Hydroxyalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Thienyl oder substituiertes Thienyl bedeuten oder R und R¹ mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammen einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kernkohlenstoffatomen bilden können, X¹ Wasserstoff, Methyl oder Halogen und X² Methyl oder Halogen bedeuten oder X¹ und X² zusammen eine zweiwertige Kohlenwasserstoffkette mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen bilden können, während Y einen Alkylen- oder Halogenalkylenrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man

(1) eine Verbindung der allgemeinen Formel



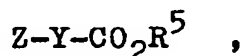
in der R, R¹, X¹, X² und A die obigen Bedeutungen haben, mit einem Reduktionsmittel zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

15 560Y



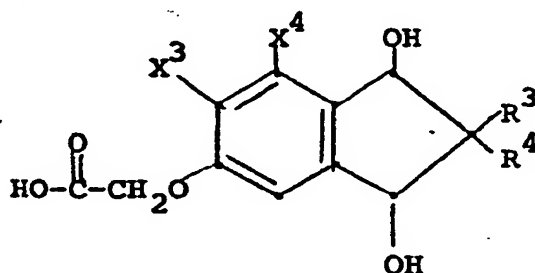
umsetzt, in der R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und A die obigen Bedeutungen haben, und

- (2) die letztgenannte Verbindung mit einem Reaktionsteilnehmer der allgemeinen Formel



in der Y die obige Bedeutung hat, R<sup>5</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl und Z Halogen bedeuten, in Gegenwart einer Base umgesetzt und, wenn R<sup>5</sup> niederes Alkyl bedeutet, den zunächst entstehenden Ester verseift.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



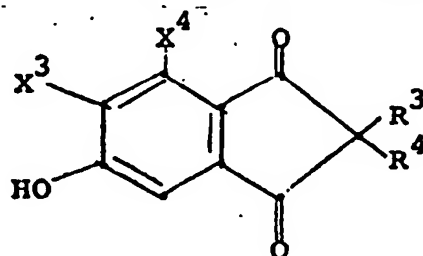
in der R<sup>3</sup> niederes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kernkohlenstoffatomen, R<sup>4</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl, nied. Alkylphenyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, Toluyll, Halogenphenyl, Chlorphenyl, Thienyl, nied. Alkylthienyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, oder Halogenthienyl bedeuten oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zu einem Cycloalkylrest mit 5 oder 6 Kernkohlenstoffatomen zusammenge-

15 560Y

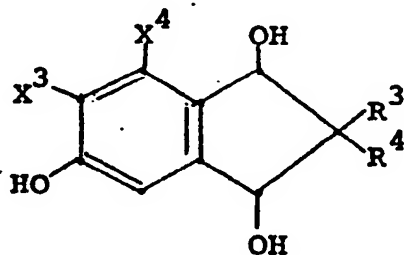
- 24 -

geschlossen sein können, während  $X^3$  und  $X^4$  gleich oder verschieden sein können und Methyl oder Chlor bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

(1) eine Verbindung der allgemeinen Formel

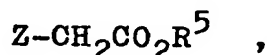


in der  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^3$  und  $X^4$  die obigen Bedeutungen haben, mit einem Reduktionsmittel zu einer Verbindung der allgemeinen Formel



umsetzt, in der  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^3$  und  $X^4$  die obigen Bedeutungen haben, und

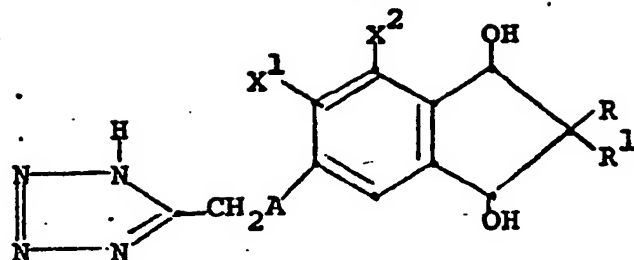
(2) die letztgenannte Verbindung mit einem Reaktionsteilnehmer der allgemeinen Formel



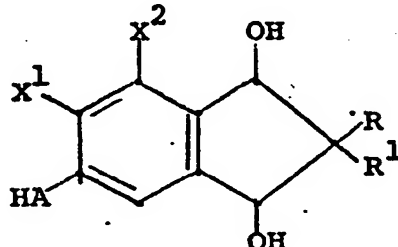
in der  $R^5$  Wasserstoff oder niederes Alkyl und Z Halogen bedeuten, in Gegenwart einer Base umgesetzt und, wenn  $R^5$  niederes Alkyl bedeutet, den entstehenden Ester verseift.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

15 560Y

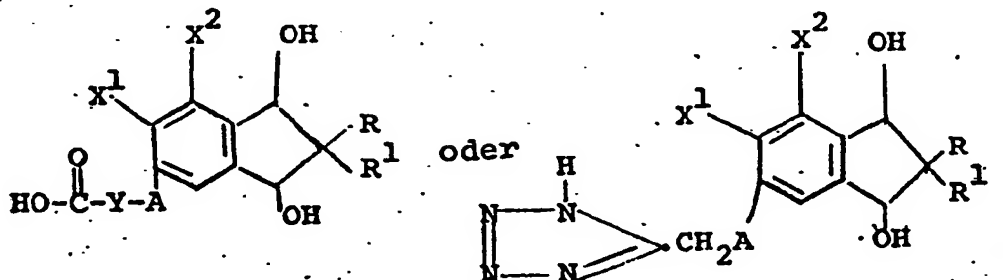


in der A Sauerstoff oder Schwefel, R niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder substituiertes Aryl, R<sup>1</sup> niederes Alkyl, niederes Alkenyl, niederes Alkynyl, Phenyl-nied.alkyl, Phenyl-nied.alkenyl, Aryl, substituiertes Aryl, Thienyl oder substituiertes Thienyl bedeuten oder R und R<sup>1</sup> mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zu einem Cycloalkylrest mit 4 bis 7 Kernkohlenstoffatomen zusammengeslossen sein können, X<sup>1</sup> Wasserstoff, Methyl oder Halogen, X<sup>2</sup> Methyl oder Halogen bedeuten oder X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> zusammen eine zweiwertige Kohlenwasserstoffkette bilden können, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der A, R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> die obigen Bedeutungen haben, in Gegenwart einer Base mit einem Halogenacetonitril umgesetzt und das als Zwischenprodukt anfallende Nitril mit Natriumazid und Ammoniumchlorid reagieren lässt.

6. Verbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel

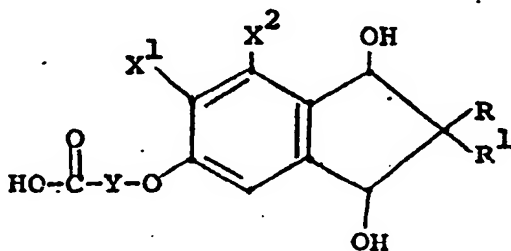


15 560Y

- 26 -

worin A Sauerstoff oder Schwefel, R niederes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Thienyl oder substituiertes Thienyl,  $R^1$  Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederes Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederes Alkynyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl-nied.alkyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, Phenyl-nied.alkenyl, niederes Hydroxyalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Thienyl oder substituiertes Thienyl bedeuten oder R und  $R^1$  mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zu einem Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kernkohlenstoffatomen zusammengeschlossen sein können,  $X^1$  Wasserstoff, Methyl oder Halogen und  $X^2$  Methyl oder Halogen bedeuten oder  $X^1$  und  $X^2$  zusammen eine zweiwertige Kohlenwasserstoffkette mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen bilden können, während Y einen Alkylen- oder Halogenalkylenrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, einschliesslich der diastereomeren Formen und der nicht-toxischen, pharmakologisch unbedenklichen Salze, Ester und Amide derselben.

7. Verbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



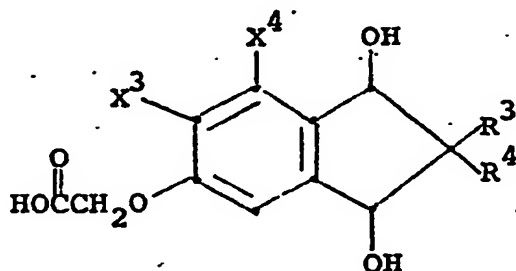
in der R niederes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Aryl oder substituiertes Aryl,  $R^1$  Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederes Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederes Alkynyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl-nied.alkyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, Phenyl-nied.alkenyl, niederes Hydroxyalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Thienyl oder substituiertes Thienyl bedeuten oder R und  $R^1$  mit dem Kohlenstoffatom, an das sie ge-

15 560Y

. 27.

bunden sind, zu einem Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kernkohlenstoffatomen zusammengeschlossen sein können,  $X^1$  Wasserstoff, Methyl oder Halogen und  $X^2$  Methyl oder Halogen bedeuten oder  $X^1$  und  $X^2$  zusammen eine zweiwertige Kohlenwasserstoffkette mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen bilden können, während Y einen Alkylen- oder Halogenalkylenrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, einschliesslich der diastereomeren Formen und der nicht-toxischen, pharmakologisch unbedenklichen Salze, Ester und Amide derselben.

8. Verbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



in der  $R^3$  niederes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kernkohlenstoffatomen,  $R^4$  Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl, nied. Alkylphenyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, Toluyll, Halogenphenyl, Chlorphenyl, Thienyl, nied. Alkylthienyl, wobei die niedere Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, oder Halogenthienyl bedeuten oder  $R^3$  und  $R^4$  mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zu einem Cycloalkylrest mit 5 oder 6 Kernkohlenstoffatomen zusammengeschlossen sein können, während  $X^3$  und  $X^4$  gleich oder verschieden sein können und Methyl oder Chlor bedeuten, einschliesslich der nicht-toxischen, pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Ester und Amide derselben.

9. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Wasserstoff,  $R^4$  Äthyl und  $X^3$  und  $X^4$  Methyl bedeuten.



15 560Y

- 28 -

10. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Methyl,  $R^4$  Phenyl und  $X^3$  und  $X^4$  Methyl bedeuten.
11. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Methyl,  $R^4$  p-Chlorphenyl und  $X^3$  und  $X^4$  Methyl bedeuten.
12. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Methyl,  $R^4$  Thienyl und  $X^3$  und  $X^4$  Methyl bedeuten.
13. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Äthyl,  $R^4$  Phenyl und  $X^3$  und  $X^4$  Chlor bedeuten.
14. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Methyl,  $R^4$  Phenyl und  $X^3$  und  $X^4$  Chlor bedeuten.
15. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Methyl,  $R^4$  p-Chlorphenyl und  $X^3$  und  $X^4$  Chlor bedeuten.
16. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Methyl,  $R^4$  Thienyl und  $X^3$  und  $X^4$  Chlor bedeuten.
17. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Cyclopentyl,  $R^4$  Methyl,  $X^4$  Chlor und  $X^3$  Methyl bedeuten.
18. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Methyl,  $R^4$  Äthyl und  $X^3$  und  $X^4$  Chlor bedeuten.
19. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  und  $R^4$  zusammen einen Cyclopentanring bilden,  $X^3$  Chlor und  $X^4$  Methyl bedeuten.
20. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Methyl,  $R^4$  Phenyl,  $X^3$  Methyl und  $X^4$  Chlor bedeuten.
21. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Methyl,  $R^4$  p-Chlorphenyl,  $X^3$  Methyl und  $X^4$  Chlor bedeuten.

15 560Y

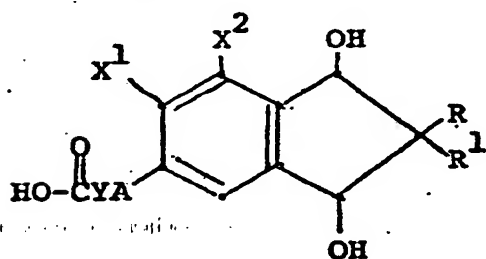
- 29 -

22. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Methyl,  $R^4$  Thienyl,  $X^3$  Methyl und  $X^4$  Chlor bedeuten.

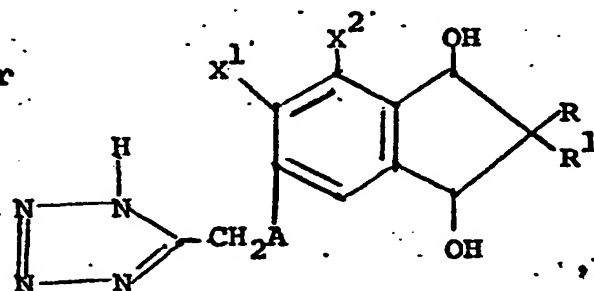
23. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Cyclopentyl,  $R^4$  Methyl und  $X^3$  und  $X^4$  Chlor bedeuten.

24. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Isopropyl,  $R^4$  Methyl und  $X^3$  und  $X^4$  Chlor bedeuten.

25. Pharmazeutisches Mittel zur Behandlung von Ödem und Hypertonie, welches auch den Harnsäurespiegel auf der vor der Behandlung bestehenden Höhe hält oder eine Abnahme desselben verursacht, dadurch gekennzeichnet, dass es 50 bis 500 mg einer Verbindung der allgemeinen Formel



oder



worin A Sauerstoff oder Schwefel, R niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder substituiertes Aryl,  $R^1$  niederes Alkyl, niederes Alkenyl, niederes Alkynyl, Phenyl-nied.alkyl, Phenyl-nied.alkenyl, niederes Hydroxyalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Thienyl oder substituiertes Thienyl bedeuten oder R und  $R^1$  zu einem Cycloalkylrest zusammengeslossen sein können,  $X^1$  Wasserstoff, Methyl oder Halogen und  $X^2$  Methyl oder Halogen bedeuten oder  $X^1$  und  $X^2$  zusammen eine zweiwertige Kohlenwasserstoffkette mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen bilden können, während Y einen Alkyl- oder Halogenalkylenrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder eines nicht-toxischen, pharmakologisch unbedenklichen Salzes oder Esters derselben zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger enthält.